Aus dem Zahnärztlichen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Herr Prof. Dr. Dr. E. Fröhlich

Experimentelle Untersuchungen über die fibrinolytische Aktivität des Speichels und des Blutes gleicher Personen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
JOSEF VORBAUER
aus Rotthalmünster

1963

7404

Aus dem Zahnärztlichen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Herr Prof. Dr. Dr. E. Fröhlich

Experimentelle Untersuchungen über die fibrinolytische Aktivität des Speichels und des Blutes gleicher Personen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
JOSEF VORBAUER
aus Rotthalmünster

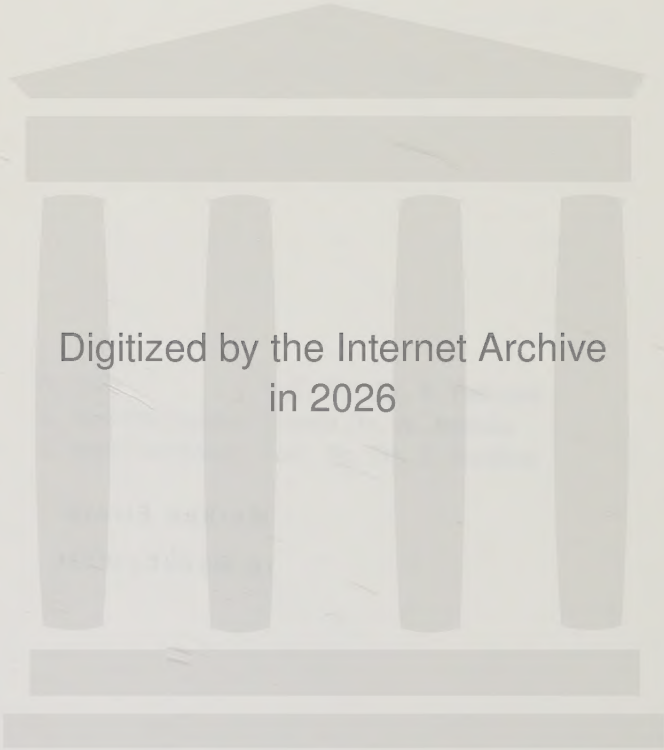
1963

Dekan : Prof. Dr. Dr. E. Fröhlich
1. Berichterstatter: Dozent Dr. W. Schulte
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. E. Fröhlich

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Meinen Eltern

in Dankbarkeit


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547607_0031

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung und Literaturübersicht..... 1

II. Problemstellung..... 7

III. Eigene Untersuchungen..... 8

1) Material und Methodik:

a) Apparate zur Speichelgewinnung..... 8

b) Herstellung der Standardfibrinplatten und Streptokinaselösung..... 14

2) Durchführung der Versuche:

a) Beimpfungsschema der Standardfibrinplatten, Vorbereitungen zur Beimpfung..... 15

b) Speichel- und Blutabnahme, Beimpfung der Fibrinplatten..... 17

c) Messung der p_HWerte..... 19

d) Reinigung des Glasmaterials..... 19

e) Auswertung der Fibrinplatten..... 20

3) Ergebnisse..... 22

IV. Zusammenstellung und Diskussion der Ergebnisse..... 40

V. Zusammenfassung..... 44

VI. Literaturverzeichnis..... 48

Lebenslauf..... 53

I. EINLEITUNG UND LITERATURÜBERSICHT.

Als Fibrinolyse wird ein Vorgang bezeichnet,bei dem ein Fibringerinnsel im Blut in lösliche Produkte verwandelt wird.Die Forschung hat sich vor allem in den letzten Jahren damit beschäftigt,die biochemischen Reaktionen,die die Fibrinolyse hervorbringen,wie auch ihre physiologische Bedeutung aufzuklären.

Die Fibrinolyse wird heute als 4.Phase der Blutgerinnung aufgefaßt.Sie stellt,ähnlich der eigentlichen Blutgerinnung, einen fermentativ gesteuerten proteolytischen Vorgang dar. Da es sich um eine Kette von Aktivatoren und Inhibitoren handelt,wurde als übergeordneter Begriff "Fibrinolytisches Potential" gewählt.

Durch die im gesunden Organismus ständig vorkommenden minimalen Gewebsverletzungen und durch die Anwesenheit fibrinogenhaltiger Lösungen entstehen aus dem verletzten Gewebe thromboplastische Substanzen.Diese bewirken den Ablauf des Gerinnungsvorganges.Diese Tatsache läßt die Fibrinbildung als physiologischen Prozess erkennen.Durch Gerinnselabbau verhindert der Organismus eine pathologische Anhäufung von festem Fibrin.

Zwischen hemmenden und fördernden Faktoren besteht in dem fibrinolytischen System ein Gleichgewicht.Dieses Fermentsystem ist physiologischerweise auf ein Überwiegen der Inhibitoren eingestellt (F.K. B e l l e r und W. N a g e l, 3).

Das dynamische Gleichgewicht,das zwischen dem Gerinnungsablauf und der Fibrinolyse besteht,zeigt nachfolgendes Schema (T. A s t r u p,2).

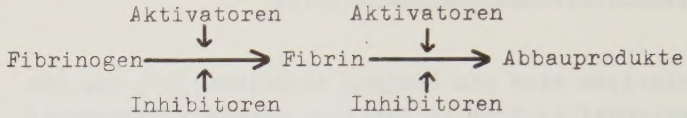


Abb. 1: Das Gleichgewicht der Haemostase (nach T.A s t r u p).

Die Regulierung der Fibrinbildung und die Wiederauflösung des gebildeten Gerinnsels ist deshalb ein wichtiger Faktor in der normalen Wundheilung.Eine Verschiebung kann zu einem pathologischen Verlauf der Wundheilung führen.

Die einzelnen Faktoren,die für die Fibrinolyse und für die Erhaltung des Gleichgewichtes der Haemostase eine Rolle spielen,sind in dem Schema Abb.2 nach J. J ü r g e n s und F.K. B e l l e r (17) wiedergegeben.

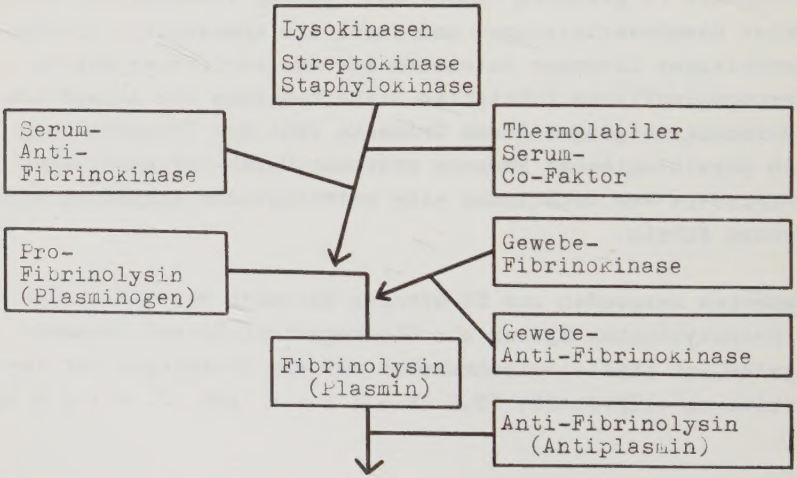


Abb. 2: Schema des fibrinolytischen Systems nach J. JÜRGENS und F.K. BELLER (17).

Prinzipiell sind nach T. H a l s e (14) zur Aktivierung des fibrinolytischen Systems folgende Möglichkeiten denkbar:
1) Eine Plasminogenaktivierung mittels Freiwerden von Aktivatoren bei gleichbleibendem Hemmstoffgehalt.
2) Eine Abnahme der Hemmstoffe bei unveränderter Fermentkonzentration.Diese Möglichkeit ist nach T. H a l s e bis jetzt rein theoretischer Natur.

Für die Heilung intraoraler Wunden,insbesondere auch für die Haemostase,erscheint es nun bedeutungsvoll,daß der Speichel fibrinolytische Wirkung besitzt.Bereits im Jahre 1930 haben R. W i l l s t ä t t e r,E. B a m a n n und M. K o h d e w a l d (36) im Speichel von Mensch und Tier Peptidasen und Proteinasen nachgewiesen.Die Autoren schreiben diese Wirkung den Lymphozyten,Leukozyten und Bakterien des Speichels zu. 1931 wurden diese Beobachtungen von O. V o s s (34) bestätigt.P. F a n t l und J. W e i n m a n n (8) berichteten 1935 von einer proteolytischen Fähigkeit des Speichels,die zur Fibrinolyse führt.

Neuere Untersuchungen wurden 1954 von H.H. C h a u n c e y, V.M. J o h n s o n und V.F. L i s a n t i (5) angestellt. Auch sie bestätigen die Auflösung des Fibringerinnsels durch Speichelproteasen.Sie fanden ein inaktives proteolytisches Enzym im zentrifugierten Gesamt-und Parotisspeichel,das der Serumprotease ähnlich ist.1955 berichteten O.F. A l b r e c h t s e n und J.H. T h a y s s e n (1) über eine fibrinolytische Aktivität des Gesamt-und Parotisspeichels.Sie konnten kleine Mengen eines Plasminogen-Aktivators und große Mengen eines Plasminogen-Proaktivators nachweisen.Das Plasminogen selbst aber fehlte.A. G e w a l t (10) konnte diese Ergebnisse bestätigen.

Nach O.F. A l b r e c h t s e n und J.H. T h a y s s e n (1) unterscheidet sich das fibrinolytische System im Spei-

chel von dem im Blut,da im Blut große Mengen Plasminogen und Hemmstoffe vorhanden sind,während im Speichel nur Aktivatoren bzw.Proaktivatoren nachgewiesen werden konnten.Für den Ursprung dieser Faktoren im Speichel sehen diese Autoren zwei Möglichkeiten:
1) Die Ausscheidung aus dem Blutplasma bei selektiver Durchlässigkeit des Drüsenepithels allein für Aktivatoren und Proaktivatoren.
2) Aktivatoren und Proaktivatoren werden im Speicheldrüsenepithel selbst gebildet.

Auf eine mögliche Beziehung der proteolytischen Aktivität des menschlichen Speichels zu den Mundkrankheiten weist nur J. W e i n m a n n (35) hin.Die physiologische Bedeutung wird in der Literatur kaum diskutiert.C.K. A l b r e c h t s e n und J.H. T h a y s s e n (1) sehen in der Lysefunktion des Speichels lediglich eine Auflösung eines in dem Drüsenausführungsgang eventuell gebildeten Fibringerinnsels. Die Frage,ob die Proteasen genuine Speichelbestandteile sind, oder von den freien Zellen und Mikroorganismen der Mundhöhle stammen,wird bisher nicht mit Sicherheit beantwortet.

Die Beziehung der fibrinolytischen Aktivität von Blut und Speichel im Hinblick auf die Wundheilung in der Mundhöhle wird in der einschlägigen Literatur nicht diskutiert: J. E r t l (6), H. E u l e r (7),H. F l e i s c h h a c k e r und A. S t a c h e r (9),A.J. G l a t z k o und D.M. G r e e n b e r g (11),B. G o t t l i e b und H. S i c h e r (12),T. H a l s e und P. B r a u n (15),G. H e g e m a n n (16),K. K l e e s und R. P h i l l i p a r t (18),L. L i n d e n b a u m (22), H. M e y e r (24),W. M e y e r (25),G. S t e i n h a r d t (32) und W. S t r u c k (33).

Als entscheidender ursächlicher Faktor für die Heilungsstörungen intraoraler Wunden werden bisher fast ausschließlich

die Keime,also die Infektion,in Betracht gezogen.Als Beispiel seien die Heilungsstörungen nach der Zahnextraktion erwähnt.

Als Infektionsquelle werden das kranke periapikale-,das marginale Gewebe und die Mundhöhle selbst angesehen.Vehikel der Keimeinschwemmung stellt nach W. H a h n (13) der Speichel dar.Als Beweis führt W. H a h n die häufigeren Heilungsstörungen im Unterkiefer im Vergleich zum Oberkiefer an.R.K l e e s und R. P h i l l i p a r t (18) beobachteten 1942 bei Wundheilungsstörungen nach Zahnextraktionen ein Verhältnis von Unterkiefer zu Oberkiefer wie 2,5:1.Diese Ergebnisse konnte W. H a h n (13) 1958 durch seine Untersuchungen bestätigen. Er gibt für den Unterkiefer 73%,für den Oberkiefer 27% Heilungsstörungen an.Hierbei macht vor allem der erste untere Molar die meisten Beschwerden nach einer Extraktion.Den Grund dieser Heilungsstörungen sieht W. H a h n in der Tatsache, daß im Unterkiefer der Speichel über dem Koagulum steht.

Nachdem wir nun aber wissen,daß der Speichel einen Plasminogen-Proaktivator und Plasminogen-Aktivator enthält,muß es fraglich erscheinen,ob diese an dem vorzeitigen Verlust des Blutkoagulums ursächlich beteiligt sind.Diese Frage ist klinisch für Nachblutungen nach einer Zahnextraktion und für das Krankheitsbild des sog. dolor post extractionem,aber auch für die Wundheilungsstörungen in durch Weichteilnaht verschlossenen Knochendefekten von Bedeutung.

Kommt der Speichel dauernd mit der Oberfläche eines Blutkoagulums in Kontakt,so kann sich zumindest theoretisch das Gleichgewicht der Haemostase entsprechend Abbildung 1 verschieben. Damit kann ein vorzeitiger Gerinnselabbau mit allen Folgemöglichkeiten eintreten.

Diesen Fibrinabbau kann man sich folgendermaßen vorstellen: Bei der Gerinnung wird nach P. M a t i s (23) an jede einzelne Fibrinfaser Plasminogen angelagert.Ein Blutaktivator greift

also das Plasminogen im Koagulum direkt an.Dieses wird im gewissen Sinne von innen aufgeschlossen.Durch die fibrinolytische Aktivität des Speichels wird das Fibringerinnsel zusätzlich an der Oberfläche aufgelöst.Abbildung 3 möge dies veranschaulichen.

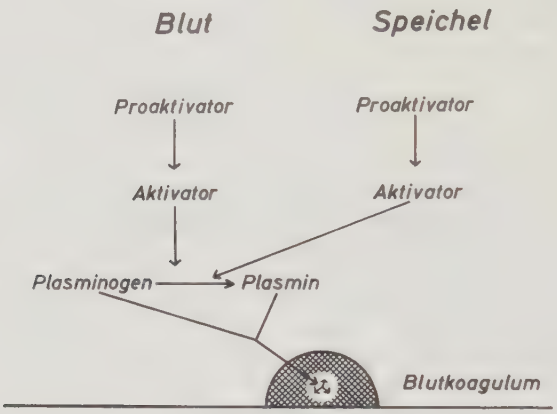


Abb.3: Schematische Darstellung der Wirkung des Speichels auf das Blutkoagulum.Bei der Gerinnung wird nach P. M a t i s (23) an jeder einzelnen Fibrinfaser Plasminogen angelagert.Ein Aktivator im Blut,der aus seiner inaktiven Vorstufe,dem Proaktivator,entsteht,greift das Plasminogen im Blutkoagulum direkt an.Dieses wird in gewissem Sinne,in Koordination mit der Organisation,von innen gelöst.Kommt nun an der Oberfläche des Koagulums die lytische Fähigkeit des Speichels hinzu,indem der Speichelaktivator die Umwandlung des Plasminogens in Plasmin herbeiführt, so wird das Gerinnsel an dieser Stelle zusätzlich aufgelöst.Die Folge davon ist ein vorzeitiger Abbau des Fibringerüstes.

II. PROBLEMSTELLUNG.

Nachdem insbesondere durch die Arbeiten von O.K. A l b r e c h t s e n und J.H. T h a y s s e n (1) sowie A. G e w a l t (10) bekannt ist,daß der Speichel einen Plasminogen-Proaktivator und Aktivator enthält,soll die Aufgabe der vorliegenden Arbeit darin bestehen,den Einfluß der Speichelaktivatoren auf das Blut des gleichen Individuums experimentell zu untersuchen. Derartige Versuche sind bisher nicht durchgeführt worden.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen bearbeitet bzw.beantwortet werden:

1.) Wird der Plasminogenaktivator des Speichels durch den Inhibitor des Blutes beeinflußt?

2.) Zeigt bei der Aktivierung des Proaktivators durch Streptokinase in Blut und Speichel die fibrinolytische Aktivität des Blutes Unterschiede gegenüber einem Blut-Speichelgemisch?

3.) Zeigen sich Unterschiede hinsichtlich der unter 1) und 2) genannten Effekte für den Speichel der verschiedenen Speicheldrüsen?

4.) Hat der p_H-Wert des Speichels einen Einfluß auf die fibrinolytische Aktivität eines Blut-Speichelgemisches?

5.) Lassen sich Anhaltspunkte gewinnen,ob die Proaktivatoren und Aktivatoren des Speichels Speichelprodukte sind oder ob sie von den Mundhöhlenkeimen stammen?

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN.

1) Material und Methodik.

a) Apparate zur Speichelgewinnung.

Die Aufgabestellung erforderte eine getrennte Abnahme des Speichels der verschiedenen Drüsen. Zu diesem Zwecke gab K. Lashley (21) 1916 eine nach ihm benannte Kapsel an. Diese Lashley-Kapsel wurde später von M. Krasnogorski, W. Curby, J. Hildes und M. Ferguson (19) abgeändert. J. Sohier, J. Nabonne, K. Seige, J. White (31) ziehen der mechanischen Fixation der Lashley-kapsel einen Apparat vor, der sich auf der Schleimhaut ansaugt. Diese Geräte haben den Nachteil, ziemlich voluminös zu sein, und verlangen daher eine unnatürliche Mundstellung vom Probanden. A. Scheunert (28) hat vorgeschlagen, halbstumpfe Polyäthylenschläuche in die Ausführungsgänge der Parotis-und Submandibularis-Sublingualisdrüse einzuführen.

Nach U. Berger (4) wird der Speichel steril sezerniert und in den Drüsenausführungsgängen mit nur wenigen Keimen beladen. Bei Eintritt in die freie Mundhöhle spült der Speichel von den Schleimhäuten eine große Anzahl von Mikroorganismen ab und nimmt diese auf. Für das Ergebnis einer Keimzählung ist die Art der Speichelgewinnung von ausschlaggebender Bedeutung. Läßt man den Speichel einfach auf dem kürzesten Weg von der Mündung der Ausführungsgänge in ein Sammelgefäß laufen, so wird nach U. Berger der Speichel verhältnismäßig wenig Keime aufnehmen können. Wird die Schleimhaut der Mundhöhle durch längere Kaubewegungen stärker bespült, so wird der Keimgehalt im Speichel viel größer.

In der Literatur wird nur für den Mischspeichel eine Keim-

zahl von 20-400 Millionen/ccm angegeben.Nach U. B e r g e r (4) schwankt die Keimzahl individuell und tageszeitlich.

Wir verwendeten eine Methode getrennter Abnahme von Submandibular-Sublingualspeichel und Parotisspeichel,die von L. S c h n e y e r (29) für die Unterkieferspeicheldrüse,von A. K r ö n c k e (20) für die Ohrspeicheldrüse angegeben wurde.Die Apparate überdecken im Oberkiefer kalottenförmig,im Unterkiefer dachrinnenförmig die Ausführungsgänge der Speicheldrüsen.Das sich in einem Hohlraum ansammelnde Sekret wird durch Glasröhrchen und Plastikschläuche in Auffanggefäße geleitet,die ihrerseits über eine zwischengeschaltete Waschflasche an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen sind.

Für die Herstellung der Kunststoffapparate wurde im Ober-und Unterkiefer jeweils ein Alginatabdruck gemacht.In der Gegend der Ausführungsgänge der Speicheldrüsen wurde vermehrt Alginatmasse aufgetragen,damit die anatomischen Gegebenheiten stärker abgedrückt wurden.Gipsmodelle wurden angefertigt.Auf die Papillae salivarii der Glandulae submandibulares,sowie die Plicae sublinguales bzw. auf die Papillae salivarii der Glandulae parotides wurde eine Wachsschicht aufgetragen.In diese Wachsschicht schmolzen wir am Unterkiefer-drei Glasröhrchen von etwa 3 cm Länge,am Oberkiefermodell auf beiden Seiten jeweils ein Glasröhrchen ein.Diese Röhrchen waren gegen die Schneidezahnkanten des entsprechenden Kiefers geneigt. Am Oberkiefermodell brachten wir labial einen Bügel aus rundem Stahldraht an,dessen Enden in Gegend der Ausführungsgänge der Ohrspeicheldrüsen mit Wachs fixiert waren.Die Gipsmodelle wurden isoliert,der gesamte Mundbodenraum bzw. die Gegend der Ausführungsgänge der Parotisdrüse mit kaltpolymerisierendem Kunststoff (Paladur,Original Kulzer) ausgegossen.Um im Mund des Probanden eine bessere Fixierung der Apparate zu erreichen,wurde der Kunststoff im Unterkiefer bis über die Kanten aller Schneidezähne,im Oberkiefer über die Kaufläche der Mo-

laren und Schneidekanten der beiden mittleren Incisivi aufgetragen.Die Kunststoffapparate wurden vom Modell entfernt, ausgearbeitet,poliert und im Mund der Versuchsperson eingepaßt.Eventuell vorhandene untersichgehende Stellen wurden bereits auf dem Gipsmodell berücksichtigt.

In Abbildung 4 und 5 sind zwei der von uns für jede Versuchsperson individuell hergestellten Kunststoffapparate zur Gewinnung des reinen Drüsensekrets abgebildet.

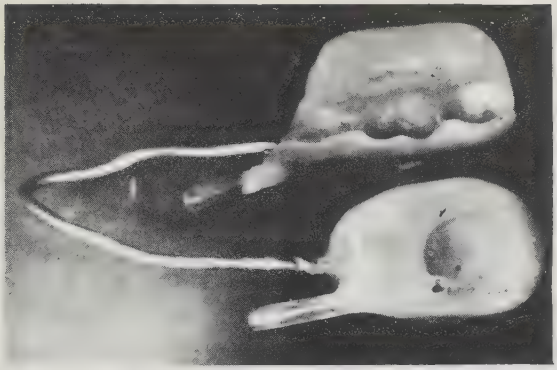


Abb.4: Kunststoffapparat für die Gewinnung des Drüsensekrets im Oberkiefer.

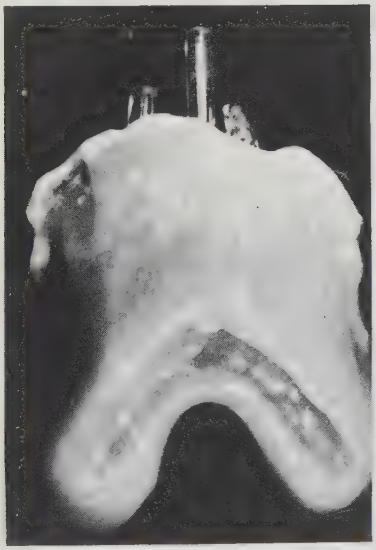


Abb.5: Kunststoffapparat zur Gewinnung des Sekretes der Submandibular-Sublingualdrüse.An die Glasröhrchen werden Plastikschläuche angeschlossen(vgl.auch Abb.6).

Als Auffanggefäße für den Submandibular-Sublingualspeichel bzw. den Parotisspeichel verwendeten wir zwei größere Reagenzgläser.Diese beiden Reagenzgläser waren durch Plastikschläuche einmal mit den Kunststoffapparaten,zum anderen jeweils mit einem dritten Reagenzglas (Waschflasche) verbunden.Diese Waschflasche war durch ein dickeres Glasrohr an die Wasserstrahlpumpe angeschlossen.Den Effekt einer Wasserstrahlpumpe erreichten wir durch den Speichelzieher einer zahnärztlichen Einheit.Um einen übermäßigen Saugeffekt zu vermeiden,wurde an die Waschflasche ein Plastikröhrchen angebracht,dessen Öffnung der Proband selbst mit der Fingerkuppe betätigte.Die drei Reagenzgläser waren mit Gummi - pfropfen versehen,durch die Glasröhrchen führen.

Bei unserer Versuchsanordnung war es nicht möglich,das Sekret der Submandibular-und Sublingualdrüse getrennt zu gewinnen.Da jedoch nach A. K r ö n c k e (20) der mengenmäßige Anteil des Sublingualspeichels außerordentlich gering ist (etwa ein Zehntel bis ein Fünfzigstel des Submandibularspeichels),wurde auf eine Trennung für die Zwecke der vorliegenden Arbeit verzichtet.

Abbildung 6 zeigt die von uns verwendete Apparatur für die Gewinnung des reinen Sekrets der Unterkiefer-bzw. der Ohrspeicheldrüse.

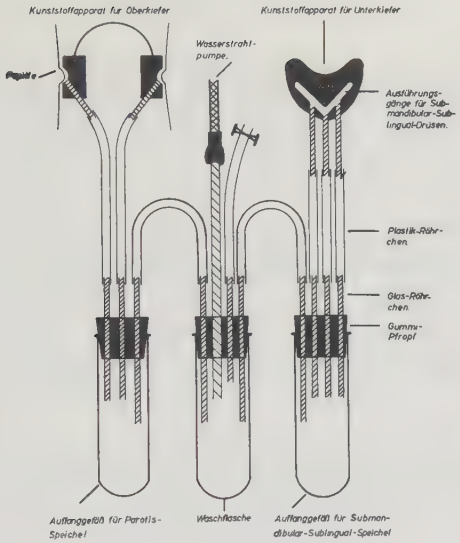


Abb. 6: Schematische Darstellung der Apparatur zur Gewinnung des reinen Sekretes der Unterkiefer-bzw. Ohrspeicheldrüsen.Als Auffanggefäß für den Parotis- bzw. Submandibular-Sublingualspeichel verwendeten wir zwei größere Reagenzgläser.Diese Auffanggefäße waren durch Glasröhrchen und Plastikschläuche einmal mit den Kunststoffapparaten,zum anderen jeweils mit einem dritten Reagenzglas,der Waschflasche,verbunden.Das Auffanggefäß für den reinen Parotisspeichel war durch zwei,dasjenige für den reinen Submandibular-Sublingualspeichel durch drei Röhrchen mit dem entsprechenden Kunststoffapparat verbunden.Die drei Reagenzgläser waren mit Gummipfropfen,durch die Glasröhrchen führen,versehen.Die Waschflasche schlossen wir über ein dickeres Glasrohr an die Wasserstrahlpumpe an.Den Effekt einer Wasserstrahlpumpe erreichten wir durch den Speichelzieher einer zahnärztlichen Einheit.Um einen übermäßigen Saugeffekt zu vermeiden,war an die Waschflasche ein Plastikröhrchen angebracht,dessen Öffnung die Versuchsperson selbst mit der Fingerkuppe bediente.

b) Herstellung der Standardfibrinplatten und der Streptokinaselösung.

Zur Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität von Blut und Speichel verwendeten wir die von J. J ü r g e n s und F.K. B e l l e r (17) modifizierte Standardfibrinplattenmethode nach T. A s t r u p (2) und S. M ü l l e r t z (26).

Die Platten wurden bei +4°C im Kühlschrank gelagert. In die Agarschicht wurden mit einem scharfen Korkbohrer symmetrisch sieben Löcher gestanzt. Der Außendurchmesser des Korkbohrers betrug 6 mm. Das ausgestanzte Material wurde mittels einer Pipette und einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt.

Die Herstellung einer Streptokinaselösung erfolgte nach den Angaben von J. J ü r g e n s und F.K. B e l l e r (17). 20 000 E Streptokinase (Lederle) wurden mit 1 ml Veronalpuffer (vgl. A. G e w a l t, 10) von p_H=7,6 gelöst.

2) Durchführung der Versuche.

Vorbemerkungen.

Die Versuche haben wir bei 20 Personen,13 männlichen und 7 weiblichen,durchgeführt.Gleichzeitig prüfte E. Z e i d l e r (37) bei den gleichen Personen die fibrinolytische Aktivität der einzelnen reinen Drüsensekrete bzw. des natürlichen Mischspeichels ohne Blutzusatz.Durch diese Parallelversuche,die im Prinzip genauso durchgeführt wurden, wie die Versuche der vorliegenden Arbeit,ist uns eine Aussage über eventuelle Unterschiede im Verhalten der fibrinolytischen Aktivität von Speichel einerseits,und eines Speichel-Blut-Gemisches andererseits möglich.

a) Beimpfungsschema der Standardfibrinplatten,Vorbereitungen zur Beimpfung.

Für jede Versuchsperson verwendeten wir drei Standardfibrinplatten.Auf jeder einzelnen Platte wurden drei Löcher mit dem Gemisch Streptokinase-Speichel-Blut,drei Löcher mit dem Gemisch 0,6 %ige NaCl-Lösung-Speichel-Blut beimpft. Der Zusatz der NaCl-Lösung erfolgte,um das gleiche Verdünnungsverhältnis bei den aktivierten und nichtaktivierten Proben zu erhalten.Das zentrale Loch beimpften wir bei einer Platte mit Blut allein,bei zwei Platten mit Streptokinase und Blut (Verhältnis 1:2).Das Mischungsverhältnis Streptokinase-Speichel-Blut beträgt 1:1:1.Durch das zentrale Loch der Platten sollte die fibrinolytische Aktivität des aktivierten und nichtaktivierten Blutes ohne Speichelzusatz bestimmt werden.

Abbildung 7 zeigt die Reihenfolge der Beimpfung der Standardfibrinplatten.

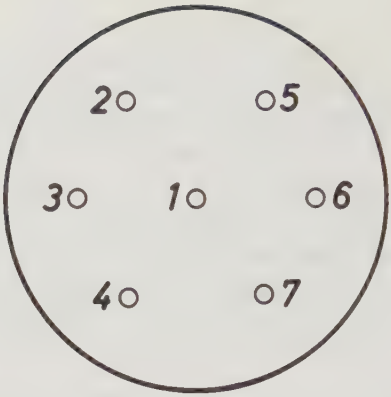


Abb. 7: Beimpfungsreihenfolge der Standardfibrinplatten:
Loch Nr.1: Bei Platte Nr.I = Blut.
Bei Platte Nr.II und III = Streptokinase + Blut (Mischungsverhältnis 1:2).

Die weiteren sechs Löcher der Platten I, II und III wurden gleich beimpft. Mischungsverhältnis Streptokinase-Speichel-Blut = 1:1:1.

Loch Nr.2: Streptokinase + Parotisspeichel + Blut.
Loch Nr.3: Streptokinase + Submandibular-Sublingualspeichel + Blut.
Loch Nr.4: Streptokinase + natürlicher Mischspeichel + Blut.

Loch Nr.5: 0,6 %ige NaCl-Lösung + Parotisspeichel + Blut.
Loch Nr.6: 0,6 %ige NaCl-Lösung + Submandibular-Sublingualspeichel + Blut.
Loch Nr.7: 0,6 %ige NaCl-Lösung + natürlicher Mischspeichel + Blut.

Zum Beimpfen der Platten benützten wir Rekordspritzen mit einer Graduierung von 0,05 ccm.In die ausgestanzten Löcher wurde jeweils 0,05 ml des Gemisches Streptokinase (0,6 %ige NaCl-Lösung)-Speichel-Blut gegeben.Diese Menge entspricht der Masse des ausgestanzten Materials. 0,15 ml (3 Teilstriche) der Streptokinaselösung wurden in der Rekordspritze mit 0,15 ml Speichel und 0,15 ml Blut vermischt.Die auf jedes Loch der Fibrinplatte entfallende Menge von 0,05 ml dieser Mischung enthalten 333 E Streptokinase bzw. 6667 E/ml (20 000 E Streptokinase wurden mit einem Milliliter Veronalpuffer gelöst).

Zur Thrombozytenschonung vaselinisierten wir alle Spritzen und Porzellanschälchen,die mit Blut in Berührung kamen.Die sterile Vaseline wurde mit einem sterilen Tupfer auf die Oberfläche des Spritzenkolbens aufgestrichen.Durch Schieben und Drehen des Kolbens erzeugten wir in der Spritze einen dünnen Vaselinefilm.Die zum Beimpfen verwendeten Kanülen (Größe 1) bedürfen keiner Herabsetzung der Benetzbarkeit, da die Oberfläche des V_2A-Stahls poliert ist.

Nach Vaselinisierung von acht 1 ccm und einer 5 ccm Rekordspritze (zur Blutabnahme) wurden bei vier kleinen Rekordspritzen jeweils 3 Teilstriche Streptokinase (0,15 ccm), bei weiteren drei Spritzen 3 Teilstriche 0,6 %ige NaCl-Lösung aufgezogen.Diese acht Spritzen wurden in der Reihenfolge auf ein steriles Tuch gelegt,in der die Beimpfung der Fibrinplatten vorgenommen wurde.

b) Speichel-und Blutabnahme,Beimpfung der Fibrinplatten.

Die Abnahme des Speichels erfolgte in einem zahnärztlichen Operationsstuhl frühestens eine Stunde nach der letzten Mahlzeit.Bei allen Versuchen verwendeten wir nichtstimulierten

Speichel.

Die Versuchspersonen ließen wir kräftig ausspeien.Dann wurden die beiden Kunststoffapparate im Ober-bzw. Unterkiefer eingesetzt.Wir schlossen die Waschflasche an die Wasserstrahlpumpe an und sammelten bei leichtem Sog Speicheldrüsensekret. Für unsere Versuche benötigten wir von jeder Speichelsorte eine Sekretmenge von 2,5-3 ccm.

Der seitliche Kunststoffaufbiß des Oberkieferapparates zwang den Probanden,die Frontzähne in einem Abstand von etwa 0,5 cm zu halten.Dies wurde nicht als störend empfunden.

Die isoliert gewonnenen reinen Drüsensekrete haben wir in sterile Porzellanschälchen gegossen.Die Sekrete der Ohr-bzw. Unterkieferspeicheldrüsen waren wasserklar und unterschieden sich lediglich in ihrer Menge und Viskosität.Den natürlichen Mischspeichel haben wir durch Ausspeien der Versuchsperson in ein steriles Porzellanschälchen gewonnen.

Aus den Porzellanschälchen wurden nun drei Teilstriche (0,15 ccm) Parotis-,Submandibular-Sublingualspeichel bzw. Mischspeichel in die einzelnen Rekordspritzen aufgezogen.Das Streptokinase (0,6 %ige NaCl-Lösung)-Speichel-Gemisch wurde kräftig durchgeschüttelt.Anschließend haben wir aus der mittleren Ellenbogenvene mit einer Rekordspritze etwa 3ccm Vollblut innerhalb 20 Sekunden abgenommen und in ein vaselinisiertes Porzellanschälchen gegeben.Für die Punktion der Vene verwendeten wir innenpolierte Kanülen aus V_2A-Stahl der Größe 1 oder 14.

In die Rekordspritzen zogen wir 3 Teilstriche Blut auf.Das Gemisch Streptokinase (0,6 %ige NaCl-Lösung)-Speichel-Blut wurde kräftig durchgeschüttelt.

Vor dem Beimpfen der Platten wurden die ersten Tropfen des Streptokinase-Speichel-Blut-Gemisches verschüttet,da sich durch das Aufziehen in den Kanülen reines Blut befand.Die 21 Löcher der drei Standardfibrinplatten wurden innerhalb 2-3 Minuten beimpft.Die beimpften Platten hielten wir 24 Stunden bei 37°C in einem Brutschrank.

c) Messung der p_H-Werte.

Als Meßgerät verwendeten wir ein Röhren-p_H-Meter der Firma Dr.A.Kuntze (Düsseldorf) mit einer Glaselektrode und einer Kalomelbezugselektrode.Die Ablesungsgenauigkeit des Gerätes betrug 0,1 p_H.Die p_H-Werte des natürlichen Mischspeichels wurden im Mundboden des Probanden,diejenigen der reinen Drüsensekrete in den Porzellanschälchen bestimmt.

d) Reinigung des Glasmaterials.

Da Reste von Blut und Speichel in den Rekordspritzen die Ergebnisse der Versuche stark beeinflussen können,wurde auf die sorgfältige Reinigung größter Wert gelegt.Das restliche Streptokinase (0,6 %ige NaCl-Lösung)-Speichel-Blut-Gemisch wurde aus den Rekordspritzen entfernt.Die Spritzen wurden in warmem Wasser,dem ein Netzmittel (Rei,Persil) zugesetzt war,mit einer Bürste kräftig gesäubert.Die zerlegten Spritzen ließen wir 24 Stunden in Reiwasser liegen.Dann wurden die Spritzen abermals mit Wasser und Bürste gereinigt,die restliche Vaseline mit 70 %igem Alkohol entfernt und das Glasgut mit aqua dest. abgespült .Die Sterilisation erfolgte im Heißluftapparat bei 200°C.

e) Auswertung der Fibrinplatten.

Die Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität erfolgte nach der Originalmethode durch Ausmessung der durch Speichel und Blut hervorgerufenen Lysehöfe.

Von sämtlichen Standardfibrinplatten machten wir unter einem Vergrößerungsgerät Abzüge auf extra hartes Photopapier.Die Belichtungszeit betrug jeweils zwei Sekunden.

Nach einem Vorschlag von W. S c h u l t e (30) verwendeten wir zur Auswertung der Lysehöfe eine durchsichtige Zelluloidschablone.Das Prinzip der Auswertung beruht darin,daß wir kreisrunde Felder,die auf die Folie eingezeichnet waren und verschiedene Durchmesser hatten,mit den Lysehöfen der daruntergelegten Photographie zur Deckung brachten.Diese Schablone wurde bereits von A. G e w a l t (10) verwendet. Die durch die Projektion bedingte Vergrößerung der ausgestanzten Löcher auf den photographischen Abzügen wurde bei unseren Tabellen und graphischen Darstellungen berücksichtigt.Die angegebenen Werte (Produkt von zwei senkrecht aufeinanderstehenden Durchmessern der fibrinolytischen Höfe) wurden auf den Nullwert von 64 bezogen.Diese Größe entspricht dem Durchmesser des ausgestanzten Loches und dessen Randschatten,also keinem fibrinolytischen Hof.

In den Tabellen und graphischen Darstellungen sowie in dem folgenden Text wird die fibrinolytische Aktivität mit FA bezeichnet.

Abbildung 8 zeigt eine mit Speichel und Blut beimpfte Fibrinplatte einer Versuchsperson.

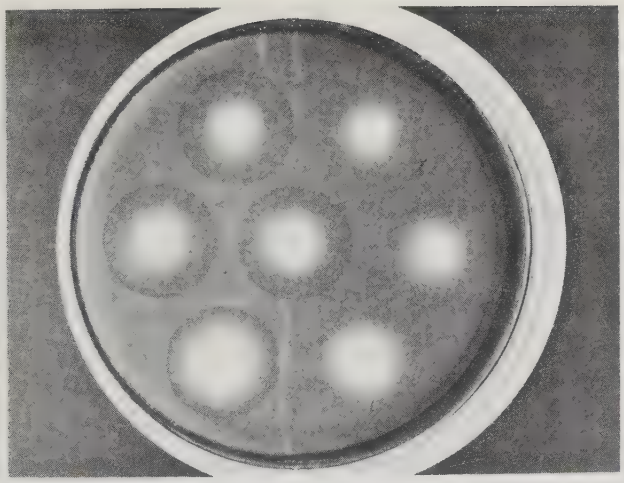


Abb. 8: Mit Blut und Speichel beimpfte Standardfibrinplatte einer Versuchsperson (V.J.,männl.,25 Jahre,p_H-Werte: Parotisspeichel 6,4; Submandibular-Sublingualspeichel 7,1; natürlicher Mischspeichel 6,6) mit 7 ausgestanzten Löchern. Der dunkle Punkt in der Mitte von zwei ausgestanzten Löchern kommt durch den Meniskus des eingebrachten Streptokinase (0,6 %ige NaCl-Lösung)-Speichel-Blut-Gemisches zustande. Die scharfe schwarze Begrenzung bezeichnet den Lochrand. Die dunkelgraue, in der Mitte helle,etwa 5-6 mm breite Zone ist der eigentliche Lysehof. Links vom Trennstrich sind drei Löcher des Speichel-Blut-Gemisches mit Streptokinase,rechts vom Trennstrich drei Löcher des Speichel-Blut-Gemisches mit 0,6 %iger NaCl-Lösung beimpft. Das Loch in der Mitte ist mit Streptokinase plus Blut beimpft. Die Beimpfungsfolge geht aus der schematischen Darstellung der Abbildung 7 hervor.

3) E r g e b n i s s e.

Es wurden sechs Vorversuche durchgeführt,um mit den Versuchsbedingungen,wie dem Vorbereiten der Rekordspritzen, dem exakten Einfüllen des Streptokinase (0,6 %ige NaCl-Lösung)-Speichel-Blut-Gemisches in die Löcher der Fibrinplatten vertraut zu werden.Auf die Herstellung und Anwendung der Apparatur zur Gewinnung reinen Sekrets der Parotis-bzw. Submandibular-Sublingualisdrüse wurde größter Wert gelegt.Die Ergebnisse dieser Vorversuche,die im Anfang Fehler enthielten,sind hier nicht berücksichtigt.

Sämtliche Ergebnisse der Hauptversuchsreihe mit 20 Versuchspersonen sind in den Tabellen Nr.1,2 und 3 zusammengefaßt. Neben Geschlecht und Alter sind die p_H-Werte der einzelnen Speichelproben sowie die Einzel-und Mittelwerte der FA getrennt nach den verschiedenen Zusammensetzungen angegeben.

Tabelle Nr. 1

			Speichel-p_H-Werte			Einzelwerte der FA			Mw.FA
Name	Geschl.	Alter	Pa. Sp.	Sm.-Sl. Sp.	M.Sp.	Blut	Strept.+ Blut		Strept. + Blut
Z.E.	männl.	23	6,5	7,9	6,9	64	388	---	388
P.D.	weibl.	20	6,6	7,2	6,9	64	349,5	361	355
T.G.	männl.	25	6,1	7,8	7,4	64	452	441	447
Z.A.	männl.	26	5,5	6,4	6,2	64	376	376	376
Z.K.	männl.	24	7,9	8,1	8,0	64	462	441	452
E.J.	männl.	23	6,1	7,4	6,8	64	376	400	388
S.D.	weibl.	27	6,2	6,8	6,6	64	420	400	410
K.T.	weibl.	32	5,7	7,9	6,9	64	376	376	376
M.N.	männl.	25	7,3	6,4	6,9	64	376	376	376
M.H.	männl.	27	6,7	7,2	6,2	64	400	400	400
Sch.E.	weibl.	26	6,4	7,0	6,8	64	400	400	400
K.G.	männl.	23	5,7	7,2	6,5	64	441	452	447
Sch.I.	männl.	24	6,1	7,3	6,9	64	410	400	405
W.B.	weibl.	26	6,1	7,2	7,0	64	324	462	393
B.D.	weibl.	23	5,7	6,3	6,1	64	462	452	457
S.U.	männl.	23	5,9	7,3	7,0	64	473	441	457
L.U.	weibl.	24	5,8	7,3	6,8	64	473	462	468
K.E.	männl.	24	6,6	7,2	7,0	64	462	473	468
V.J.	männl.	25	6,4	7,1	6,6	64	462	452	457
B.H.	männl.	27	6,4	6,1	6,3	64	441	---	441

Tabelle Nr. 1: Name,Geschlecht,Alter der 20 Versuchspersonen in der Reihenfolge der Versuche,p_H-Werte (reiner Parotisspeichel = Pa.Sp.;reiner Submandibular-Sublingualspeichel = Sm.-Sl.Sp.;natürlicher Mischspeichel = M.Sp.),Einzel-und Mittelwerte (Mw.) der FA von Blut allein und Streptokinase (=Strept.) plus Blut. Das Mischungsverhältnis Streptokinase zu Blut beträgt 1:2.Die Größe der FA ist auf den Nullwert = 64 bezogen.Blut allein zeigt bei keiner Versuchsperson FA,während bei mit Streptokinase aktiviertem Blut immer FA zu beobachten war.
Bei den Versuchspersonen Z.E. und B.H. stellte sich je einmal ein methodischer Fehler ein.

Tabelle Nr. 2

Name	Einzelwerte der FA									Mw.der FA		
	I Strept.-Pa.Sp. -Blut			II Strept.-Sm.Sl.Sp. -Blut			III Strept.-M.Sp. -Blut			I	II	III
Z.E.	400	410	388	430,5	452	430,5	420	441	441	399	438	434
P.D.	376	388	400	368,5	400	400	376	400	400	388	390	392
T.G.	462	462	441	452	473	452	441	462	452	455	459	452
Z.A.	376	388	376	376	388	388	400	388	400	380	384	396
Z.K.	452	473	441	452	473	452	462	462	462	455	459	462
E.J.	376	400	410	420	420	441	388	400	441	395	427	410
S.D.	452	484	484	462	484	484	452	484	473	473	477	470
K.T.	376	388	388	388	400	400	400	410	388	384	396	399
M.N.	376	376	388	400	388	400	388	400	388	380	396	392
M.H.	400	441	441	420	452	441	430,5	441	452	427	438	441
Sch.E.	361	430,5	441	410	441	441	420	410	441	411	431	424
K.G.	441	441	462	462	452	473	430,5	462	473	448	462	455
Sch.I.	388	420	420	400	441	452	420	441	452	409	431	438
W.B.	462	473	462	400	484	473	452	484	462	466	452	466
B.D.	441	462	473	484	484	473	484	484	473	459	480	480
S.U.	452	484	462	462	484	462	441	473	462	466	469	459
L.U.	495	506	484	495	505	495	484	495	484	495	498	488
K.E.	462	484	484	473	484	484	441	484	484	477	480	470
V.J.	441	473	462	452	473	462	452	462	---	459	462	457
B.H.	473	473	462	473	473	473	462	473	462	469	473	466

Tabelle Nr. 2: Einzel-und Mittelwerte (M.w.) der FA der gleichen Versuchspersonen (wie in Tabelle Nr.1).Die Werte der FA wurden durch Beimpfen von je drei Fibrinagarplatten pro Person mit jeweils einem Gemisch aus Streptokinase-Speichelart-Blut gemessen. Die Größe der FA ist auf den Nullwert von 64 bezogen.Das Mischungsverhältnis Streptokinase-Speichel-Blut beträgt immer 1:1:1. Jede einzelne Fibrinplatte wurde wie folgt beimpft:
I: Streptokinase + reiner Parotisspeichel + Blut.
II: Streptokinase + reiner Submandibular-Sublingualspeichel+Blut.
III:Streptokinase + natürlicher Mischspeichel + Blut.
Bei allen durchgeführten Beimpfungen stellte sich FA ein.
Bei der Versuchsperson V.J.stellte sich einmal ein methodischer Fehler ein.

Tabelle Nr. 3

Name	Einzelwerte der FA									Mw.der FA		
	I			II			III			I	II	III
	0,6%ige NaCl -Pa.Sp.-Blut			0,6%ige NaCl- Sm.Sl.Sp.-Blut			0,6%ige NaCl -M.Sp.-Blut					
Z.E.	64	64	64	81	64	64	64	64	64	64	64	64
P.D.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
T.G.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
Z.A.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
Z.K.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
E.J.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
S.D.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
K.T.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
M.N.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
M.H.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
Sch.E.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
K.G.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
Sch.I.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
W.B.	90,5	112	112	100	217,5	232,5	144	189	162,5	105	185	165
F.D.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
S.U.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
L.J.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
K.E.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
V.J.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
B.H.	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64

Tabelle Nr. 3: Einzel-und Mittelwerte der nicht aktivierten Proben von denselben Versuchspersonen wie in Tabelle Nr.1 und 2 (Gemisch aus 0,6 %iger NaCl-Lösung-Speichel-Blut).Das Mischungsverhältnis 0,6 %ige NaCl-Lösung-Speichel-Blut beträgt 1:1:1. Jede einzelne Fibrinagar-Platte wurde wie folgt beimpft:
I :0,6 %ige NaCl-Lösung + Parotisspeichel + Blut.
II :0,6 %ige NaCl-Lösung + Submandibular-Sublingualspeichel+Blut.
III:0,6 %ige NaCl-Lösung + natürlicher Mischspeichel + Blut.
FA stellte sich nur bei den Probanden Z.E.und W.B.ein.

Ergebnisse der aktivierten Proben.

Bei den 20 Versuchspersonen kam es auf den mit Blut allein beimpften Löchern der Fibrinplatten zu keiner Lyse.FA stellte sich immer ein,wenn das Speichel-Blut-Gemisch mit Streptokinase aktiviert war.Die Mittelwerte zeigen die kleinste Lyse bei aktiviertem Blut ohne Speichelzusatz.Größere Aktivität ergab sich bei dem Streptokinase-Parotisspeichel-Blut-Gemisch.Noch größer war die Aktivität von Streptokinase-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut.Die FA der Kombination Streptokinase-natürlicher Mischspeichel-Blut lag größenmäßig zwischen der des Streptokinase-Parotis-bzw. Submandibular-Sublingualspeichel-Blut-Gemisches,war aber auch zuweilen größer als die beiden letzten Gemische.

Von den 20 Versuchen waren die Mittelwerte der FA von aktiviertem Blut allein immer kleiner als mit Speichelzusatz. Das Gemisch Streptokinase-Parotisspeichel-Blut wies in 19 Fällen eine kleinere FA auf als Streptokinase-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut.Streptokinase-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut hatte 12mal eine größere FA als Streptokinase-natürlicher Mischspeichel-Blut.Letzteres hatte wiederum 12mal eine größere FA als das Gemisch aus Streptokinase-Parotisspeichel-Blut.In der Tabelle Nr.4 sind diese Häufigkeitsrelationen zusammengefaßt.

Tabelle Nr. 4

I Streptokinase + + Blut	20 x kleiner als II und III 19 x kleiner als IV 1 x gleich groß IV
II Streptokinase + Parotisspeichel + Blut	19 x kleiner als III 1 x größer als III 12 x kleiner als IV 7 x größer als IV 1 x gleich groß IV
III Streptokinase + Submandibular - Sublingualspeichel + Blut	19 x größer als II 1 x kleiner als II 12 x größer als IV 7 x kleiner als IV 1 x gleich groß IV
IV Streptokinase + natürlicher Misch- speichel + Blut	12 x größer als II 7 x kleiner als II 1 x gleich groß II 12 x kleiner als III 7 x größer als III 1 x gleich groß III

Tabelle Nr. 4: Vergleich der FA (Mittelwerte) der verschiedenen Beimpfungskombinationen. Aktiviertes Blut ohne Speichelzusatz hat eine geringere FA als mit Speichelzusatz.

Die individuelle Aktivitätsschwankung der Mittelwerte des Speichel-Blutgemisches mit Streptokinasezusatz ergibt sich aus der Tabelle Nr.5.

Tabelle Nr. 5

	Mittelwerte der FA
Streptokinase + Blut	355 bis 468
Streptokinase + Parotisspeichel + Blut	380 bis 495
Streptokinase + Submandibular - Sublingualspeichel + Blut	384 bis 498
Streptokinase + natürlicher Misch-speichel + Blut	392 bis 488

Tabelle Nr. 5: Individuelle Schwankung der FA.Mittelwerte von 20 Versuchspersonen.

Die Abbildungen 9 und 10 zeigen die Originalaufnahmen von den Standardfibrinplatten zweier Versuchspersonen 24 Stunden nach der Beimpfung.Aus Abbildung 9 ist ersichtlich,daß lytische Höfe nur bei den aktivierten Blut-Speichelproben (linke Hälfte),nicht dagegen bei den nichtaktivierten und bei Blut ohne Zusatz (zentrales Loch) aufgetreten sind. In der Abbildung 10 ist das zentrale Loch mit Streptokinase aktiviertem Blut ohne Speichelzusatz beimpft.Sein Lysehof ist kleiner als die übrigen drei (mit Speichel).

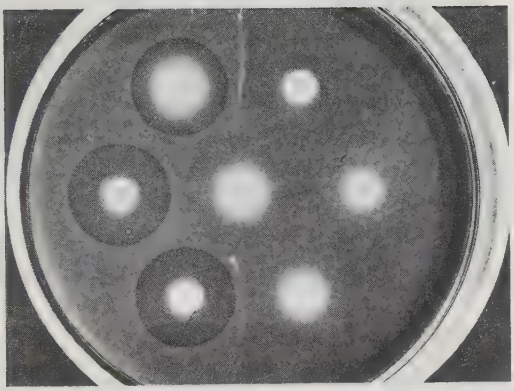


Abb. 9: Mit Streptokinase-Speichel-Blut beimpfte Standardfibrinplatte der Versuchsperson M.N.(männl.,25 Jahre,p_H-Werte: Parotisspeichel 7,3;Submandibular-Sublingualspeichel 6,4;natürlicher Mischspeichel 6,9). Links vom Trennstrich wurde das Speichel-Blut-Gemisch mit Streptokinase aktiviert,rechts bei drei Löchern mit 0,6 %iger NaCl-Lösung versetzt. Im zentralen Loch Blut allein.Die Beimpfungsfolge geht aus Abbildung 7 hervor.Die Werte der FA betragen bei Streptokinase-Parotisspeichel-Blut 376,bei Streptokinase-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut 400,bei Streptokinase-natürlicher Mischspeichel-Blut 388.Bei Beimpfung des Speichel-Blut-Gemisches mit 0,6 %iger NaCl-Lösung und bei Blut allein (Mitte) erfolgte keine Lyse.

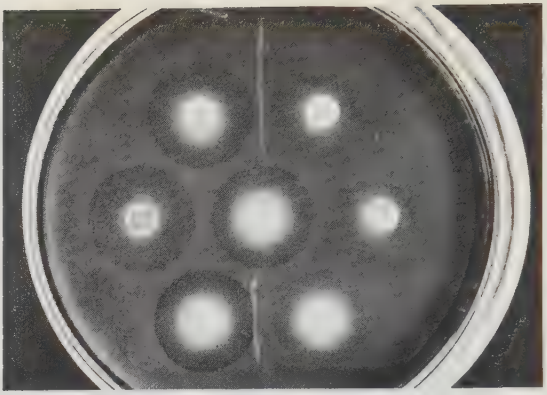


Abb. 10: Standardfibrinplatte mit aktivierten Proben der Versuchsperson Sch.E.(weibl.,26 Jahre,p_H-Werte: Parotisspeichel 6,4,Submandibular-Sublingualspeichel 7,0;natürlicher Mischspeichel 6,8).Links vom Trennstrich wurde das Speichel-Blut-Gemisch dreimal mit Streptokinase aktiviert,rechts dagegen im gleichen Verhältnis 0,6 %ige NaCl-Lösung verdünnt. Im zentralen Loch nur aktiviertes Blut.Die Beimpfungsfolge geht aus der Abbildung 7 hervor.Die Werte der FA betragen bei Streptokinase-Blut 400,bei Streptokinase-Parotisspeichel-Blut 430,5,bei Streptokinase-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut 441, bei Streptokinase-natürlicher Mischspeichel-Blut 410.Das mit 0,6 %iger NaCl-Lösung verdünnte Speichel-Blut-Gemisch zeigt keine Lyse.

In der Abbildung 11 und 12 sind die Mittelwerte der aktivierten Blut-und Blut-Speichelproben entsprechend den Tabellen Nr.1 und 2 für jede der 20 Versuchspersonen graphisch dargestellt.Die Reihenfolge entspricht nicht der Versuchsreihenfolge in den Tabellen,sondern sie ist nach dem Anstieg der FA-Werte der Blut-Speichel-Gemische angeordnet.Man erkennt,daß die Blutproben ohne Speichelzusatz stets eine kleinere FA aufweisen und daß die FA des Blutes in annähernd gleicher Relation mit der FA der Blutspeichelproben ansteigt.

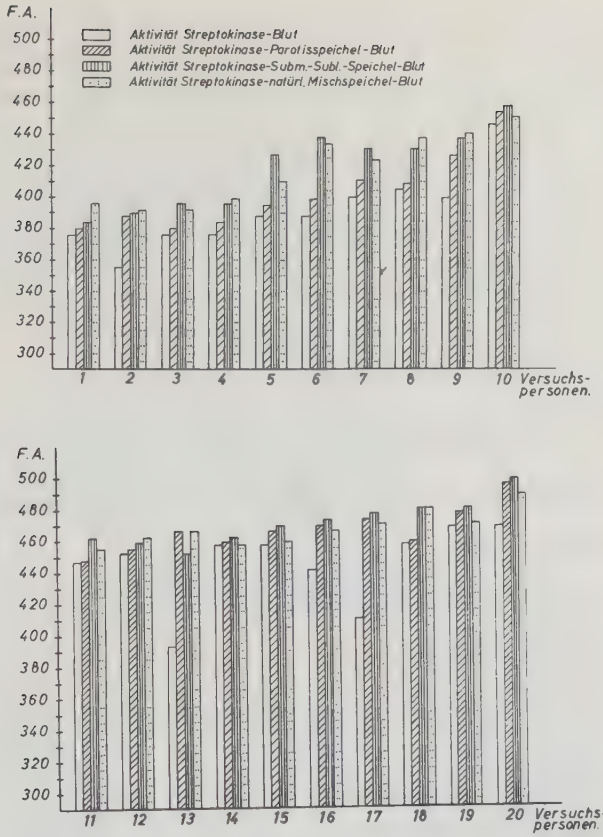


Abb. 11 und 12: Graphische Darstellung der FA des Streptokinase-Speichel-Blut-Gemisches der 20 Versuchspersonen. Die Säulen stellen die Mittelwerte aus drei Fibrinplatten von jeder Person dar. Die Säulen entsprechen den Werten der Tabellen 1 und 2 jedoch nach ansteigender FA angeordnet. Die Säule für jede Person ist entsprechend der Beimpfung unterteilt: Streptokinase-Blut (nicht angelegt), Streptokinase-Parotisspeichel-Blut (schraffiert), Streptokinase-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut (längsgestreift), Streptokinase-natürlicher Mischspeichel-Blut (punktiert).

In Tabelle Nr.6 sind die Mittelwerte der 60 Einzelversuche mit Streptokinase bei 20 Versuchspersonen dargestellt.Die FA des Blutes ist durch Speichelzusatz größer geworden.Das Streptokinase-Parotisspeichel-Blut-Gemisch hat eine kleinere FA als das Streptokinase-natürlicher Mischspeichel-Blut-Gemisch,letzteres wiederum eine kleinere FA als das Gemisch aus Streptokinase-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut. Wenn die Differenz der einzelnen Speichel-Blut-Gemische auch nicht sehr groß ist,so läßt sich nach Testung von 20 Versuchspersonen doch eine eindeutige Aussage über die FA dieser verschiedenen Kombinationen machen.

Tabelle Nr. 6

	Mittelwerte der FA
Streptokinase + Blut	418
Streptokinase + Parotisspeichel + Blut	435
Streptokinase + Submandibular-Sublingualspeichel + Blut	445
Streptokinase + natürlicher Misch-speichel + Blut	443

Tabelle Nr. 6: Mittelwerte von 60 Einzelversuchen mit dem Streptokinase-Speichel-Blut-Gemisch der 20 Versuchspersonen. Die FA des Blutes wird durch Speichelzusatz erhöht.Das Gemisch aus Streptokinase-Parotisspeichel-Blut zeigt die kleinste FA.Größer ist die FA des Streptokinase-natürlicher Mischspeichel-Blut-Gemisches,noch größer bei der Kombination aus Streptokinase-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut.

Abbildung 13 zeigt die graphische Darstellung zur Tabelle Nr.6.

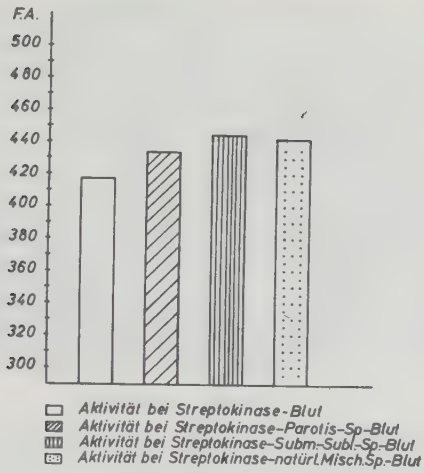


Abb. 13: Graphische Darstellung der FA des Streptokinase-Speichel-Blut-Gemisches entsprechend Tabelle Nr.6. Mittelwerte von 60 Einzelversuchen bei 20 Versuchspersonen.Die FA des Blutes wird durch Speichelzusatz erhöht.Die Kombination Streptokinase-Parotisspeichel-Blut besitzt die kleinste FA.Größer ist die FA des Gemisches aus Streptokinase-natürlicher Mischspeichel-Blut,noch größer bei Streptokinase-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut.

Ergebnisse der nichtaktivierten Proben.

Die Ergebnisse der nichtaktivierten Speichel-Blut-Proben lassen ebenfalls eine eindeutige Aussage zu.Bei 20 Versuchspersonen (bei jeder Person wurden drei Fibrinplatten mit jeweils drei Löchern beimpft),also bei 180 Beimpfungen (vgl. Tabelle Nr.3) stellte sich nur 10mal eine Lyse ein.Von diesen zehn fibrinolytischen Höfen fielen neun auf die Versuchsperson W.P. .Bei 18 Probanden war also in sämtlichen nichtaktivierten Proben keine FA zu beobachten.

Bei dieser Versuchsperson W.B. war der Mittelwert der FA von dem Gemisch 0,6 %ige NaCl-Lösung-Parotisspeichel-Blut am kleinsten.Größer war die Lyse bei NaCl-natürlicher Mischspeichel-Blut.Die Mischung NaCl-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut zeigte die größte Aktivität.Auffällig ist,daß die FA des Streptokinase-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut-Gemisches bei dieser Person gegenüber den anderen beiden Streptokinase-Speichel-Blut-Gemischen am kleinsten war.Bei den 20 Versuchspersonen,bei denen sonst die FA des Gemisches aus Streptokinase-Parotisspeichel-Blut immer kleiner war als die Kombination Streptokinase-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut,macht gerade W.B. die einzige Ausnahme.

Bei dem zweiten Probanden (Z.E.),bei dem wir mit einer nichtaktivierten Probe auf einer Platte FA beobachten konnten,stellte sich die Lyse bei dem Gemisch Submandibular-Sublingualspeichel-Blut ein.

Abbildung 14 zeigt die Fibrinplatte der Versuchsperson W.B., bei der mit 0,6 %iger NaCl-Lösung bei dem Gemisch aus Blut plus Speichel eine Lyse aufgetreten ist.

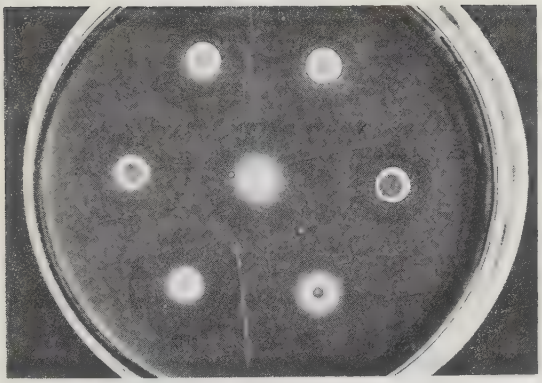


Abb. 14: Streptokinase-Speichel-Blut beimpfte Standardfibrinplatte der Versuchsperson W.B.(weibl.,26 Jahre, p_H-Werte:Parotisspeichel 6,1;Submandibular-Sublingualspeichel 7,2;natürlicher Mischspeichel 7,0). In dem zentralen Loch Streptokinase-Blut.Links vom Trennstrich das Gemisch aus Speichel und Blut mit Streptokinase.Die Werte der FA betragen bei Streptokinase-Blut 393,bei Streptokinase-Parotisspeichel-Blut 462,bei Streptokinase-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut 473,bei Streptokinase-natürlicher Mischspeichel-Blut 462.Zum Unterschied zu der Abbildung 9 und 10 bildete sich bei dieser Versuchsperson auch bei dem Gemisch aus Speichel und Blut mit 0,6 %iger NaCl-Lösung ein Lysehof.Die Werte der FA betragen bei NaCl-Lösung-Parotisspeichel-Blut 112,bei NaCl-Lösung-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut 232,5,bei NaCl-Lösung-natürlicher Mischspeichel-Blut 162,5.Von 60 mit 0,6 %iger NaCl-Lösung beimpften Fibrinplatten traten nur bei dieser Versuchsperson bei allen drei Platten Lysehöfe auf.

Auswertung nach dem Geschlecht.

In der Tabelle Nr.7 sind die Mittelwerte der FA des Streptokinase-Speichel-Blut-Gemisches der 13 männlichen und 7 weiblichen Versuchspersonen wiedergegeben.Bei beiden Geschlechtern ist die FA ohne Speichelzusatz kleiner.Eine Abstufung der FA kann auch hier festgestellt werden.Die Werte der weiblichen Versuchspersonen liegen jeweils höher als die entsprechenden Werte der männlichen Personen.

Tabelle Nr. 7

	Mittelwerte der FA	
	männl.	weibl.
Streptokinase + Blut	423	408
Streptokinase + Parotisspeichel + Blut	432	439
Streptokinase + Submandibular-Sublingualspeichel + Blut	444	446
Streptokinase + natürlicher Mischspeichel + Blut	441	446

Tabelle Nr. 7: Mittelwerte der FA des Streptokinase-Speichel-Blut-Gemisches der 13 männlichen und 7 weiblichen Versuchspersonen.Auch hier zeigt sich eine deutliche Abstufung der FA der einzelnen Gemische.Die Werte der weiblichen Versuchspersonen liegen mit Speichel jeweils etwas höher als die entsprechenden Werte der männlichen Personen.

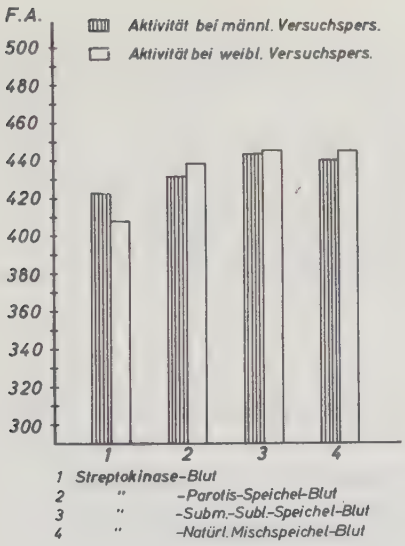


Abb. 15: Graphische Darstellung der FA des Streptokinase-Speichel-Blut-Gemisches entsprechend Tabelle Nr.7. Mittelwerte von 13 männlichen und 7 weiblichen Versuchspersonen.Bei beiden Geschlechtern ist die FA des Streptokinase-Blut-Gemisches am kleinsten.Eine Abstufung in der Größe der FA kann auch hier festgestellt werden.Die Werte der weiblichen Versuchspersonen liegen mit Speichel jeweils höher als die Werte der männlichen Personen,mit Blut allein niedriger.

p_H-Werte und FA.

Der p_H-Wert der 20 untersuchten Personen (entsprechend Tabelle Nr. 1) schwankt beim reinen Parotisspeichel zwischen 5,5 und 7,9; beim reinen Submandibular-Sublingualspeichel zwischen 6,1 und 8,1;beim natürlichen Mischspeichel zwischen 6,1 und 7,4.Der p_H-Wert des Submandibular-Sublingualspeichels war 18 mal größer als der p_H-Wert des Parotisspeichels. Der p_H-Wert des natürlichen Mischspeichels lag bei allen 20 Versuchspersonen größenmäßig zwischen den Werten der reinen Drüsensekrete.

Zwischen dem p_H-Wert der einzelnen Speichelsorten und der FA des Speichel-Blutgemisches ließ sich keine Abhängigkeit finden. Speichel mit einem niederen p_H-Wert kann dieselbe FA zeigen wie Speichel mit einem hohen p_H-Wert und umgekehrt. In Abbildung 16 ist die Verteilung der FA von Parotis-,Submandibular-Sublingual-,natürlicher Mischspeichel und der dazugehörige p_H-Wert graphisch dargestellt.

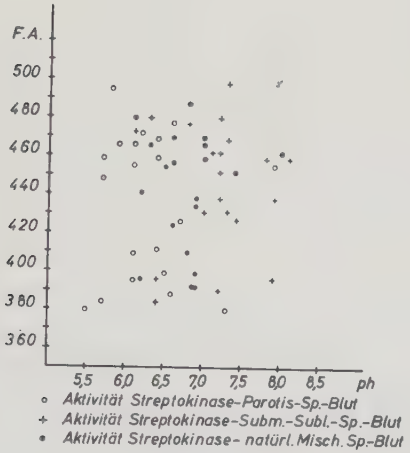


Abb. 16: (entsprechend Tabelle Nr.1) Graphische Darstellung des p_H-Wertes in Beziehung zu den Mittelwerten der FA des Streptokinase-Speichel-Blut-Gemisches der 20 Versuchspersonen. Aufgezeichnet ist das Gemisch Streptokinase-Parotisspeichel-Blut, Streptokinase-Submandibular-Sublingualspeichel-Blut und Streptokinase-natürlicher Mischspeichel-Blut. Auf der Ordinate ist die Größe der FA, auf der Abszisse der p_H-Wert aufgetragen. Aus der Verteilung der Punkte kann man keine Abhängigkeit zwischen FA und p_H-Wert ablesen. Der Parotisspeichel hat einen niedereren p_H-Wert als der Submandibular-Sublingualspeichel. Der p_H-Wert des natürlichen Mischspeichels liegt zwischen den Werten der reinen Drüsensekrete.

IV. ZUSAMMENSTELLUNG UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE.

In Beantwortung der in der Problemstellung aufgeworfenen Fragen lassen die Ergebnisse unserer Untersuchungen folgende Aussagen zu:

1.) Die Fibrinolyse-Inhibitoren des Blutes hemmen in einem Blut-Speichelgemisch den Plasminogen-Aktivator des Speichels.
2.) Bei der Aktivierung des Plasminogen-Proaktivators mit Streptokinase zeigt ein Blut-Speichelgemisch eine höhere fibrinolytische Aktivität als Blut allein.
3.) Diese Bedingungen gelten sowohl für den Mischspeichel als auch für den Speichel der Glandula parotis und der Glandulae submandibularis-sublingualis.
4.) Ein Einfluß des Speichel-p_H-Wertes auf die fibrinolytische Aktivität eines Blut-Speichelgemisches ist nicht nachweisbar.
5.) Bei Frauen wies ein aktiviertes Blut-Speichelgemisch stets eine höhere fibrinolytische Aktivität auf als bei Männern.
6.) Der Plasminogen-Aktivator und Proaktivator im Speichel sind mit großer Wahrscheinlichkeit eine speicheleigene Komponente und nicht auf die Zellen und Mundhöhlenkeime zurückzuführen, weil die Aktivität des zumindest keimarm entnommenen Submandibularis-bzw. Sublingualisspeichels größer als die des keimreichen Mischspeichels ist.

Durch die vorliegenden Ergebnisse läßt sich eindeutig bestätigen, daß der Speichel unter bestimmten Umständen in der Lage ist, zu einem vorzeitigen Abbau eines Blutgerinnsels in der Mundhöhle beizutragen.

Bei teleologischer Betrachtung ist es für einen ungestörten Ablauf der Wundheilung in der Mundhöhle erforderlich, daß das Blut gegen den Speichelaktivator einen Inhibitor

besitzt.Dieser Inhibitor-Effekt hat sich auch bei unseren Versuchen deutlich gezeigt.Er findet eine weitere Bestätigung durch die gleichzeitig mit den gleichen Personen durchgeführten Versuchen von E. Z e i d l e r (37),der mit den entsprechenden Speichelproben ohne Blutzusatz immer einen Plasminogen-Aktivator im Speichel nachweisen konnte.

Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von E. Z e i d l e r (37) zeigt sich ein weiterer bemerkenswerter Effekt bei der Mischung von Blut und Speichel: In einem mit Streptokinase aktivierten Gemisch von Blut und Speichel ist die fibrinolytische Aktivität immer erheblich größer als die des ebenfalls aktivierten Speichels ohne Blutzusatz!

Die höhere Aktivität des Blut-Speichelgemisches gegenüber reinem Speichel ist durch den Plasminogengehalt des Blutes zu erklären.Das Plasminogen im Blut wird offensichtlich durch den speicheleigenen Aktivator (bzw. aktivierten Proaktivator) in das aktive Plasmin übergeführt und hat eine verstärkte Lyse auf der Platte zur Folge.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis lieferte die Versuchsperson W.B.,bei der wir regelmäßig eine fibrinolytische Aktivität des nichtaktivierten Blut-Speichelgemisches gefunden haben.Der Inhibitor-Effekt blieb bei dieser Person aus. Durch frühere Untersuchungen von W. S c h u l t e (30),die durch die Ergebnisse von E. Z e i d l e r (37) eine Bestätigung fanden,war bereits bekannt,daß diese Versuchsperson auch im Serienversuch nie einen Plasminogen-Aktivator im Speichel aufwies,regelmäßig dagegen den Proaktivator.Nach dem zur Zeit anerkannten Aktivierungsschema der Fibrinolyse (vgl. Abb. 2) ist die fibrinolytische Aktivität des (nicht durch Streptokinase aktivierten) Blut-Speichelgemisches bei dieser Versuchsperson nur durch eine (bakterielle?) Lysokinase aus dem Speichel zu erklären,die den Proaktivator des Blutes aktiviert.Ein Inhibitormangel im Blut ist

insofern auszuschließen,als im Speichel kein Aktivator gefunden wurde.Es erscheint wünschenswert,die fibrinolytischen Eigenschaften des Speichels dieser Versuchsperson weiter zu untersuchen,weil sie eventuell weitere Aufschlüsse über die Bedeutung der Mundhöhlenkeime für die Plasminogenaktivierung geben könnten.

Daß den Keimen und vielleicht auch den freien Zellen im Speichel für den Aktivierungsprozess eine Bedeutung zukommt, zeigt auch der Vergleich zwischen unseren und den Ergebnissen von A. G e w a l t (10).A. G e w a l t fand nämlich bei ausgespieenem Speichel stets eine höhere fibrinolytische Aktivität als bei direkt aus dem Unterzungenraum entnommenem.Bei unseren Versuchen war die Aktivität des Parotisspeichels fast immer niedriger als die des Submandibularis-Sublingualisspeichels.Da A. G e w a l t bei ihren Versuchen den Parotisspeichel nicht direkt abgenommen hat,wurde bei der Diskussion ihrer oben erwähnten Ergebnisse eine höhere Aktivität des Parotisspeichels,der beim Ausspeien mit dem Submandibularisspeichel gemischt wird,in Betracht gezogen. Nachdem unsere und die Versuche von E. Z e i d l e r im Gegensatz zu denen von A. G e w a l t unter Direktabnahme des Speichels aus den Ausführungsgängen durchgeführt wurden,muß das unterschiedliche Ergebnis mit der unterschiedlichen Abnahmetechnik zusammenhängen.Da bei getrennter Abnahme der Submandibularis-Sublingualisspeichel immer die höchste Aktivität aufweist,ist die von A. G e w a l t beobachtete höhere Aktivität des Mischspeichels nur durch den Einfluß des Speivorganges zu erklären,der zu einer stärkeren Durchmischung des Speichels mit Keimen und Zellen führt.Bei unseren Versuchen liegen die Werte des Mischspeichels meist zwischen denen des Parotis- und Submandibularis-Sublingualisspeichel. Dabei ist allerdings festzuhalten,daß die Aktivitätsunterschiede der einzelnen Speichelarten,gemessen an der Gesamtaktivität,gering sind.

Die vorliegenden Ergebnisse berechtigen zu der Forderung, daß der Einfluß des Speichels auf die Fibrinolyse des Blutes in der zahnärztlichen Chirurgie größere Beachtung als bisher finden sollte.Dies gilt neben den Störungen intraoraler Wundheilung,die sich durch einen vorzeitigen Verlust des Blutgerinnsels auszeichnet,ganz besonders auch für die Therapie und Prophylaxe intraoraler Nachblutungen bei Patienten ohne ein nachweisbares intern bedingtes Blutungsübel,aber auch bei solchen mit hämorrhagischen Diathesen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG.

Vor allem durch die Arbeit von O.K. A l b r e c h t s e n und J.H. T h a y s s e n (1) ist bekannt geworden,daß Parotis- und gemischter Speichel einen Plasminogen-Proaktivator und Aktivator enthält.Plasminogen selbst aber fehlte. Dies wurde von A. G e w a l t (10) bestätigt.

Für die zahnärztliche Chirurgie ist die Frage von Pedeutung, ob die Speichelaktivatoren zu der Lyse eines intraoralen Blutkoagulums beitragen können.Entsprechende experimentelle Untersuchungen wurden bisher nicht durchgeführt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb,den Einfluß des Speichels auf die fibrinolytische Aktivität des Blutes gleicher Personen zu überprüfen.

Die Untersuchungen wurden mit der Fibrinplattenmethode nach T. A s t r u p (2) bei 20 Personen durchgeführt.Für jede Person verwendeten wir drei Standardfibrinplatten.Von diesen Platten wurde jede mit Streptokinase aktiviertem und nichtaktiviertem Speichel-Blutgemisch,eine Platte je einmal mit nichtaktiviertem Blut,die beiden anderen mit aktiviertem Blut beimpft.

Die Gewinnung des Submandibular-Sublingualspeichels erfolgte mit einem von L. S c h n e y e r (29),die Gewinnung des Parotisspeichels mit einem von A. K r ö n c k e (20) angegebenen Kunststoffapparat.Gleichzeitig wurden die p_H-Werte aller Speichelproben bestimmt,um den möglichen Einfluß des Speichel-p_H-Wertes auf die fibrinolytische Aktivität zu untersuchen.

Bei den aktivierten Speichel-Blutproben war bei allen 20 Versuchspersonen eine fibrinolytische Aktivität nachweisbar.

Ein aktiviertes Parotisspeichel-Blutgemisch zeigte eine kleinere Aktivität als aktivierter natürlicher Mischspeichel mit Blut.Letzterer ergab eine kleinere fibrinolytische Aktivität als aktivierter Submandibular-Sublingualspeichel und Blut.Diese Abstufung war bei beiden Geschlechtern nachweisbar.Die Mischungen aus Speichel und Blut zeigten bei weiblichen Versuchspersonen eine höhere fibrinolytische Aktivität als bei männlichen.Das aktivierte Blut allein ergab bei weiblichen Probanden eine kleinere Aktivität als bei männlichen.Die Differenz der fibrinolytischen Aktivität der einzelnen Proben ist gering.

Bei einem nichtaktivierten Blut-Speichelgemisch trat nur bei zwei Versuchspersonen eine fibrinolytische Aktivität ein.Bei dem aktivierten Blut-Speichelgemisch war die fibrinolytische Aktivität höher als bei aktiviertem Blut allein.Dies gilt für den reinen Parotis-,Submandibular-Sublingual- und Mischspeichel.Die Parallelversuche von E. Z e i d l e r (37) haben ergeben,daß der Speichel der gleichen Versuchspersonen einen Plasminogen-Aktivator und Proaktivator enthält,dabei war die Aktivität der nichtaktivierten Speichelproben stets höher als der nichtaktivierten Blut-Speichelproben.Die aktivierten Proben zeigten ein umgekehrtes Verhalten.

Ein Zusammenhang zwischen der fibrinolytischen Aktivität und dem p_H-Wert des Speichels war nicht nachweisbar.

Aus den Ergebnissen werden folgende Schlüsse gezogen:

1.) Die Inhibitoren des Blutes können in einem Blut-Speichelgemisch den Plasminogen-Aktivator des Speichels hemmen.
2.) Aktivatoren und Proaktivatoren des Speichels können die Fibrinolyse des Blutes verstärken bzw. beschleunigen.
3.) Der Plasminogen-Proaktivator und Aktivator sind höchstwahrscheinlich speicheleigene Komponenten.Möglicherweise spielen auch die Keime und freien Zellen im Speichel für

den Aktivierungsprozess eine Rolle.

4.) Die fibrinolytische Eigenschaft des Speichels sollte in Zukunft, besonders bei der Versorgung von intraoralen Blutungen und Nachblutungen, berücksichtigt werden.

Herrn Prof. Dr. Dr. Eugen Fröhlich danke ich für die Berichterstattung.

Herrn Doz. Dr. Willi Schulte möchte ich für die Überlassung des Themas und für seine Anleitung und Hilfe bei dieser Arbeit herzlich danken.

VI. LITERATURVERZEICHNIS.

1.) Albrechtsen,O.K. and Thayssen J.H. : Fibrinolytic Activity in Human Saliva. Acta Physiol.Scand. 35,138 (1955)

2.) Astrup,T.: Bedeutung der Fibrinolyse. Med.Grundlagenforschung,Bd II Georg Thieme Verlag Stuttgart (1959)

Blutgerinnung,Fibrinolyse und Wundheilung. Medizinische 42,1972 (1959)

3.) Beller,F.K.und Nagel,W. : Thrombolyse:Eine neue Therapie thromboembolischer Erkrankungen. Med. Welt 36,1863 (1960)

4.) Berger,U.: Mikrobiologie der Mundhöhle. Urban-Schwarzenberg Verlag München/ Berlin (1955)

5.) Chauncey,H.H.and Johnson,V.M.and Lisanti,V.F. : Proteolytic Enzymes of Human Saliva. Jour.Dental Res. 33,652 (1954)

6.) Ertl,J.v.: Regeneration,ihre Anwendung in der Chirurgie. Ambrosius Barth Verlag Leipzig (1939)

7.) Euler,H.: Die Heilung der Extraktionswunden. Dtsch.Mschr.Zahnhk. 41,685 (1923)

8.) Fantl,P.und Weimann,J. : Die proteolytische Fähigkeit des Speichels. Biochem.Zschr. 281,37 (1935)

9.) Fleischhacker,H.: und Stacher,A. Bedeutung der Fibrinolyse für die Klinik. Med. Klinik 17,703 (1962)

10.) Gewalt,A.: Experimentelle Untersuchungen über die fibrinolytische Aktivität des menschlichen Speichels. Med. Diss. Tübingen (1962)

11.) Glatzko,A.J.and Greenberg,D.M.: The Mechanism of the Action of Saliva in Blood Coagulation. Am.J.Physiol. 15,108 (1939)

12.) Gottlieb,B.und Sicher,H.: Über die Rolle des Speichels bei der Heilung von Wunden in der Mundhöhle. Österr.Vjschr.Zahnhk. 29,460 (1913)

13.) Hahn,W.: Die Wundheilungsstörungen der Extraktionswunden und die Wege zu ihrer Vermeidung. Dtsch.Zahnärztebl. 14,431 (1962)

14.) Halse,T.: Fibrin,Fibrinolyse und Arteriosklerose. Med. Welt 33/34,1662 (1960)

15.) Halse,T.und Braun,P.: Streptokokkeninvasine (Streptokinase-Streptodornase) im Rahmen der Entzündung und ihre Verwendung zur fermentativen Dekortikation. Dtsch. Med. Wschr. 78,883 (1953)

16.) Hegemann,G.: Allgemeine Operationslehre. Springer Verlag Berlin/Göttingen/Heidelberg (1953),1.Teil

17.)Jürgens,J.und Feller,F.K.: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1959)

18.) Klees,R.und : Phillipart,R. — Beitrag zum Wesen und zur Therapie des sog.dolor post extractionem. Dtsch.Zahnärztl.Wschr. 45,681 (1942)

19.) Krasnogorski,M: und Curby,W.und Hildes,J.und Ferguson,M. — Zit.nach Rauch,S. (27)

20.) Kröncke,A.: — Freie Zucker im menschlichen Nüchternspeichel. Meusser Verlag 40,31 (1959)

21.) Lashley,K.: — Exper.Psychol. 1,461 (1916) Zit.nach Rauch,S. (27)

22.) Lindenbaum,L.: — Über Klinik und Therapie des dolor post extractionem. Dtsch.Mschr.Zahnhk. 46,1 (1928)

23.) Matis,P.: — Welche Nutzanwendungen für die Praxis ergibt sich aus den Fortschritten der Thromboembolie-Forschung der letzten Jahre? Therapiewoche 3,179 (1960)

24.) Meyer,H.: — Heilungsvorgänge in der Alveole nach normaler Zahnextraktion. Schweiz.Mschr.Zahnhk. 45,571 (1935)

25.) Meyer,W.: — Die Heilung von Extraktionswunden unter abnormen Verhältnissen. Österr. Z. Stomat. 22,521 (1924)

26.) Müllertz,S.: — Proc.Soc.Exp.Biol.N.Y. 82,264 (1953) Zit.nach Albrechtsen,O.K.und Thayssen,J.H. (1)

27.) Rauch,S.: Die Speicheldrüsen des Menschen. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1959)

28.) Scheunert,A.: Zit.nach Rauch,S. (27)

29.) Schneyer,L.: Collection of Separate Submaxillary and Sublingual Salivas in Man. Jour.Dental Res. 33,683 (1954)

30.) Schulte,W.: Persönliche Mitteilung

31.) Sohier,J.und Nabonne,J.und Seige,K.und White,J.: Zit.nach Rauch,S. (27)

32.) Steinhardt,G.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen zur Heilung von Extraktionswunden und über die Komplikation beim Menschen. Paradentium 4,121 (1932)

33.) Struck,W.: Die Wundheilung nach Extraktion. Dtsch.Zahnärztl.Wschr.9,161 (1906)

34.) Voss,O.: Über eine trypsinartige Protease im Sekret der menschlichen Parotisdrüse. Hoppe-Seyler's Zeitschr.f.physiol. Chemie 197,42 (1931)

35.) Weinmann,J.: Proteolytic ferments in saliva. Jour.Dental Res. 14,205 (1934)

36.) Willstätter,R. und Bamann,E.und Rhodewald,M.: Über die Enzyme der Speicheldrüse. Hoppe-Seyler's Zeitschr.f.physiol. Chemie 186,85 (1930)

37.) Zeidler,E.: Experimentelle Untersuchungen über die fibrinolytische Aktivität des Parotis-,Submandibularis-Sublingualis- und des Mischspeichels.
Med. Diss. Tübingen in Vorbereitung

Lebenslauf.

Am 5. Juni 1936 wurde ich, Josef Maximilian Vorbauer, als Sohn des Zahnarztes Josef Vorbauer und dessen Ehefrau Anni geb. Brodinger, in Rotthalmünster geboren.

Anfang September 1942 trat ich in die Volksschule in Rotthalmünster ein.

Von 1948 bis 1952 besuchte ich die "Private Realschule Pocking" und wechselte dann an die Oberrealschule in Passau über. Hier legte ich nach dem Lehrplan für Oberrealschulen im Juni 1957 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1957/58 immatrikulierte ich mich an der Universität Würzburg für das Studium der Zahnheilkunde. Nach fünf Semestern legte ich am 29. April 1960 die zahnärztliche Vorprüfung ab.

Im Sommersemester 1960 begann ich an der Universität Tübingen mit meinem klinischen Studium und bestand dortselbst am 5. Dezember 1962 das zahnärztliche Staatsexamen.